

氏 名（本籍）	新 井 浩 司（徳島県）
学 位 の 種 類	博士（獣医学）
学 位 記 番 号	獣医博甲第32号
学 位 授 与 年 月 日	平成9年3月14日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当
研 究 科 及 び 専 攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	東京農工大学
学 位 論 文 題 目	雌ラットの下垂体性腺刺激ホルモン分泌調節 機構に関する研究
審 査 委 員	主査 東京農工大学 教授 田 谷 一 善 副査 東京農工大学 教授 金 田 義 宏 副査 帯広畜産大学 教授 齊 藤 篤 志 副査 岩 手 大 学 教 授 三 宅 陽 一 副査 岐 阜 大 学 教 授 鈴 木 義 孝

論 文 の 内 容 の 要 旨

哺乳類の下垂体からは、卵胞刺激ホルモン（FSH）と黄体形成ホルモン（LH）の2種類の性腺刺激ホルモンが分泌されており、性腺機能の調節に重要な役割を演じている。下垂体からの性腺刺激ホルモンの分泌は、視床下部から分泌される性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）と、卵巣からのステロイドホルモン及び糖蛋白質ホルモンであるインヒビンのフィードバック作用により調節されている。しかし、FSH及びLH分泌調節における、ステロイドホルモンとインヒビンの役割が各種生理的状态下でどの様に変化し、両ホルモンの分泌を調節しているかについては不明の点が多く残されている。また近年では、下垂体局所でのFSH分泌調節機構が指摘されているが、その生理的な重要性についても未だ明らかにされていない。

本研究は、下垂体からのFSHとLHの分泌調節機構を解明することを目的として、各種生理的状态下にある成熟雌ラットを用いて研究したものである。研究に際しては、LHとFSH分泌調節に最も重要な役割を演じている卵巣ホルモンである、インヒビンとエストラジオールに特異的な抗血清を用いて、内因性のホルモンを選択的に中和することにより、それらのホルモンのFSH及びLH分泌調節における生理的役割について考察した。本研究では、異なった内分泌状態を示す発情周期中、妊娠期および偽妊娠期中の雌ラットを用いて、両ホルモンの分泌調節におけるインヒビンとエストラジオールの関与を調べる

と共に、発情周期中の周排卵期に見られる両ホルモンの大量放出（サージ）の機構についても検討した。さらに、周排卵期のF S Hサージの発現と終息の機構について、ホリスタチンの関与を含めて検討した。

1. 発情周期中のF S H及びL H分泌調節におけるエストラジオール及びインヒビンの生理的役割

インヒビンは、発情周期中を通じてF S H分泌の主要な抑制因子であるだけでなく、L H分泌抑制にも関与している事実が初めて明らかとなった。一方、エストラジオールは、発情周期を通じて持続的なL H分泌を抑制しており、発情休止期と発情前期には、インヒビンと協同してF S H分泌抑制にも関与していることが明らかとなった。さらに、発情休止期から発情前期にかけての血中エストラジオール濃度の増加が、L H及びF S Hサージを引き起こすために必須である事実が確認された。

2. 妊娠期および偽妊娠期のF S H及びL H分泌調節におけるエストラジオールとインヒビンの生理的役割

インヒビンは発情周期中と同様に、妊娠期および偽妊娠期においてもF S H分泌の主要な抑制因子であり、さらにL H分泌抑制にも関与していることが明らかとなった。また、エストラジオールも発情周期中と同様に、妊娠期および偽妊娠期においてもL H分泌抑制因子として作用すると共に、インヒビンと協同してF S Hの分泌抑制にも関与していることが明らかとなった。また、妊娠期および偽妊娠期には、プロジェステロンがL H分泌抑制に関与している可能性が示唆された。しかし、妊娠中期には、インヒビンおよびエストラジオール以外の因子により下垂体からのL HとF S H分泌が強く抑制されているものと推察された。

3. F S Hの第二サージ発現及び終了の機構

発情周期中のF S Hの第二サージは、排卵に伴う血中インヒビン濃度の低下によって誘起される事実が確認された。また、インヒビンは、F S Hの第二サージの終了に強く関与しているものと推察された。さらに、発情期早朝のF S Hの第二サージ終了には、血中インヒビン濃度の増加だけでなく、視床下部からのG n R H分泌パターンの変化が重要な要因として関与しているものと推察された。しかし、ホリスタチンのF S H分泌調節における生理的役割については疑問が残された。

以上の研究成果は、従来から定説として説明されてきた視床下部性G n R Hと卵巣性ステロイドホルモンによる下垂体からの性腺刺激ホルモン分泌調節機構について、近年発見

されたインヒビンを加えて再構築したものであり、生殖内分泌学における基礎的な問題の解決につながる極めて重要な内容である。

審 査 結 果 の 要 旨

哺乳類の下垂体からは、卵胞刺激ホルモン（F S H）と黄体形成ホルモン（L H）の2種類の性腺刺激ホルモンが分泌されており、性腺機能の調節に重要な役割を演じている。下垂体からの性腺刺激ホルモンの分泌は、視床下部から分泌される性腺刺激ホルモン放出ホルモン（G n R H）と、卵巣からのステロイドホルモン及び糖蛋白質ホルモンであるインヒビンのフィードバック作用により調節されている。しかし、F S H及びL H分泌調節における、ステロイドホルモンとインヒビンの役割が各種生理的状态下でどの様に変化し、両ホルモンの分泌を調節しているかについては不明の点が多く残されている。また近年では、下垂体局所でのF S H分泌調節機構が指摘されているが、その生理的な重要性についても未だ明らかにされていない。

本研究は、下垂体からのF S HとL Hの分泌調節機構を解明することを目的として、各種生理的状态下にある成熟雌ラットを用いて研究したものである。研究に際しては、L HとF S H分泌調節に最も重要な役割を演じている卵巣ホルモンである、インヒビンとエストラジオールに特異的な抗血清を用いて、内因性のホルモンを選択的に中和することにより、それらのホルモンのF S H及びL H分泌調節における生理的役割について考察した。本研究では、異なった内分泌状態を示す発情周期中、妊娠期および偽妊娠期中の雌ラットを用いて、両ホルモンの分泌調節におけるインヒビンとエストラジオールの関与を調べると共に、発情周期中の周排卵期に見られる両ホルモンの大量放出（サージ）の機構についても検討した。さらに、周排卵期のF S Hサージの発現と終息の機構について、ホリスタチンの関与を含めて検討した。

1. 発情周期中のF S H及びL H分泌調節におけるエストラジオール及びインヒビンの生理的役割

インヒビンは、発情周期中を通じてF S H分泌の主要な抑制因子であるだけでなく、L H分泌抑制にも関与している事実が初めて明らかとなった。一方、エストラジオールは、発情周期を通じて持続的なL H分泌を抑制しており、発情休止期と発情前期には、インヒビンと協同してF S H分泌抑制にも関与していることが明らかとなった。さらに、発情休止期から発情前期にかけての血中エストラジオール濃度の増加が、L H及びF S Hサージを引き起こすために必須である事実が確認された。

2. 妊娠期および偽妊娠期のF S H及びL H分泌調節におけるエストラジオールとインヒビンの生理的役割

インヒビンは発情周期中と同様に、妊娠期および偽妊娠期中においてもF S H分泌の主要な抑制因子であり、さらにL H分泌抑制にも関与していることが明らかとなった。また、エストラジオールも発情周期中と同様に、妊娠期および偽妊娠期中においてもL H分泌抑制因子として作用すると共に、インヒビンと協同してF S Hの分泌抑制にも関与していることが明らかとなった。また、妊娠期および

偽妊娠期には、プロジェステロンがLH分泌抑制に関与している可能性が示唆された。しかし、妊娠中期には、インヒビンおよびエストラジオール以外の因子により下垂体からのLHとFSH分泌が強く抑制されているものと推察された。

3. FSHの第二サージ発現及び終了の機構

発情周期中のFSHの第二サージは、排卵に伴う血中インヒビン濃度の低下によって誘起される事実が確認された。また、インヒビンは、FSHの第二サージの終了に強く関与しているものと推察された。さらに、発情期早朝のFSHの第二サージ終了には、血中インヒビン濃度の増加だけでなく、視床下部からのGnRH分泌パターンの変化が重要な要因として関与しているものと推察された。しかし、ホリスタチンのFSH分泌調節における生理的役割については疑問が残された。

以上の研究成果は、従来から定説として説明されてきた視床下部性GnRHと卵巣性ステロイドホルモンによる下垂体からの性腺刺激ホルモン分泌調節機構について、近年発見されたインヒビンを加えて再構築したものであり、生殖内分泌学における基礎的な問題の解決につながる極めて重要な内容である。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分に価値のあるものと認めた。